

# Moguće poveznice kanabisa i shizofrenije

---

Škrilac, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:262466>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Škrilac**

**Moguće poveznice kanabisa i  
shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: doc. dr.sc. Marina Šagud

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ADHD	= poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje
BDNF	= neurotropni faktor koji potječe iz mozga
CB <sub>1</sub>	= kanabinoidni receptor tip 1
CB <sub>2</sub>	= kanabinoidni receptor tip 2
CT	= kompjutorizirana tomografija
D2/D3	= dopaminski receptor 2/ dopaminski receptor 3
DA	= dopaminski agonisti
DAT	=dopaminski transporter
DLPFC	= dorzolateralni prefrontalni korteks
DSM IV	= dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
DSM 5	= dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje
EEG	=elektroencefalogram
EKG	= elektrokardiogram
FAAH	= enzim masne acidno amidne hidrolaze
GABA	= $\gamma$ -aminomaslačna kiselina
G <sub>io</sub> protein	= inhibicijski G protein
IGF-1	= inzulinu sličan faktor rasta 1
IL-1 $\beta$	= interleukin- 1 beta
IL-1RA	= interleukin 1 receptor antagonist
IL-2	= interleukin- 2
IL- 6	= interleukin 6
IL-10	= interleukin-10
IL-12	= interleukin- 12
INF-9	= interferon- 9
LSD	= dietilamid lizerginska kiselina

MKB-10	= 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti
MR	= magnetska rezonancija
NK	= natural killer stanice, stanice ubojice
NMDA	= n-metil-D-aspartat
PCP	= fenciklidin
PET	= pozitronska emisijska tomografija
PVT	= područje ventralnog tegmentuma
rCPK	= regionalni cerebralni protok
SPECT	= kompjutorizirana tomografija emisijom pojedinačnog fotona
SŽS	=središnji živčani sustav
TGF	= tumorski faktor rasta
THC	= $\Delta^9$ - tetrahidrokanabinol
TNF	= faktor nekroze tumora
TNF- $\alpha$	= faktor nekroze tumora- alfa

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>SAŽETAK</b>	
<b>2.</b>	<b>SUMMARY</b>	
<b>3.</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>4.</b>	<b>KANABIS</b> .....	<b>2</b>
	4.1 Kanabinoidni receptori .....	2
	4.2 Vrste kanabinoida.....	3
	4.3 Simptomi kod korištenja egzogenih kanabinoida.....	4
<b>5.</b>	<b>DEFINICIJA SHIZOFRENIJE I POVIJESNI PREGLED</b> .....	<b>6</b>
<b>6.</b>	<b>EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	<b>9</b>
<b>7.</b>	<b>ETIOLOGIJA</b> .....	<b>10</b>
	7.1 Strukturalne i funkcijske promjene mozga u shizofreniji.....	11
	7.2 Neurobiologija shizofrenije .....	12
	7.2.1 Dopaminska hipoteza .....	12
	7.2.2 Glutamatna hipoteza.....	13
	7.2.3 Upalna hipoteza.....	14
<b>8.</b>	<b>KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA</b> .....	<b>17</b>
	8.1 Simptomi shizofrenije .....	17
	8.2 Postavljanje dijagnoze .....	19
	8.3 Diferencijalna dijagnoza .....	21
<b>9.</b>	<b>TIJEK BOLESTI I PROGNOZA</b> .....	<b>22</b>
<b>10.</b>	<b>LIJEČENJE SHIZOFRENIJE</b> .....	<b>24</b>
	10.1 Farmakoterapija.....	24
	10.2 Psihosocijalne metode liječenja.....	25
<b>11.</b>	<b>KANABIS I SHIZOFRENIJA</b> .....	<b>27</b>

<b>11.1</b>	<b>Učestalost upotrebe kanabisa i drugih psihoaktivnih tvari u shizofrenih pacijenata....</b>	<b>27</b>
<b>11.2</b>	<b>Posljedice upotrebe kanabisa na ekspresiju i tijek shizofrenog procesa.....</b>	<b>28</b>
11.2.1	Utjecaj kanabisa na početak shizofrenije .....	29
11.2.2	Adolescentna konzumacija kanabisa i utjecaj na razvoj shizofrenije .....	29
11.2.3	„Shizofrenija inducirana kanabisom“ .....	31
<b>11.3</b>	<b>Razlozi visoke stope upotrebe kanabisa u oboljelih od shizofrenije .....</b>	<b>31</b>
11.3.1	Hipoteza „self medikacije-samoliječenja“ .....	32
11.3.2	Hipoteza povećanog pozitivnog i smanjenog negativnog učinka psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije .....	34
11.3.3	Hipoteza o rizičnim faktorima okoline .....	34
11.3.4	Hipoteza disfunkcije sustava nagrade .....	34
<b>11.4</b>	<b>Moguća neuropsihološka povezanost kanabisa i shizofrenije .....</b>	<b>36</b>
<b>11.5</b>	<b>Posebности dijagnostičke procjene.....</b>	<b>37</b>
<b>11.6</b>	<b>Posebности liječenja.....</b>	<b>37</b>
<b>12.</b>	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>39</b>
<b>13.</b>	<b>ZAHVALE .....</b>	<b>40</b>
<b>14.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>41</b>
<b>15.</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>43</b>

## 1. SAŽETAK

U egzogene kanabionide se ubrajaju spojevi iz biljke *Cannabis sativa*, tu ubrajamo nekoliko farmakološki aktivnih tvari poput  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola (THC), kanabidiol i kanabinol koji su snažne psihoaktivne tvari te se vežu za  $CB_1$  i  $CB_2$  receptore u mozgu i djeluju preko dopaminskog sustava. Kanabinoidi mogu uz druge blaže simptome stvoriti disforiju i, u rijetkim slučajevima nakon uporabe visokih doza, mogu uzrokovati vizualne halucinacije, depersonalizaciju i prave psihotične epizode. Shizofrenija je neurorazvojni poremećaj karakteriziran poremećenom povezanošću komponenti moždane neuronske mreže. Shizofrenija je posljedica zajedničkog djelovanja genetske predispozicije i okolišnih čimbenika, a novija istraživanja ukazuju na tri osnovna patofiziološka mehanizma u shizofreniji: dopaminsku disfunkciju, poremećenu transmisiju u glutamatnom sustavu, te upalni proces u mozgu. Prevalencija korištenja kanabisa u shizofrenih pacijenata je veća od 50% što znači da je deset puta veća nego u općoj populaciji. U najnovijim studijama je dokazano kako korištenje kanabisa ubrzava pojavljivanje prve psihoze u shizofrenih pacijenata za tri godine, početak konzumacije kanabisa u adolescenciji povećava broj rehospitalizacija, količinu pozitivnih simptoma i učestalost relapsa. Postoji entitet koji se naziva „shizofrenija inducirana kanabisom“ koji je još uvijek tema mnogih rasprava. Razlozi visoke stope komorbidne upotrebe kanabisa u shizofreniji nisu u potpunosti razumljivi, niti su jednoznačni. Neke od najčešćih hipoteza učestalog korištenja kanabisa u shizofrenih pacijenata jesu: „self medikacija- samoliječenje“, povećan pozitivan i smanjen negativan učinak psihoaktivnih tvari, rizični faktori okoline i disfunkcija sustava nagrada. Neuropsihološka povezanost kanabisa i shizofrenije temelji se na produkciji dopamina i modeliranju strukture mozga konzumacijom kanabisa. Svakako je ovakav komorbiditet specifična klinička slika koju treba dijagnosticirati i liječiti s velikim oprezom.

Ključne riječi: kanabis, shizofrenija, dopamin, komorbiditet



## 2. SUMMARY

The exogenous cannabinoids include pharmacologically active compounds of the *Cannabis sativa*, such as  $\Delta^9$ - tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol and cannabinol. Those molecules are strong psychoactive substances that bind to CB1 and CB2 receptors in the brain and consequently influence dopaminergic system. Cannabinoids may along with other milder symptoms induce a dysphoric state and, in rare cases after the use of high doses, cause visual hallucinations, depersonalization and psychotic episodes. Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder characterized by an abnormal connections inside brain's neural network. In schizophrenia there is a joint action of genetic predisposition and environmental factors and some recent research reveals three main pathophysiological mechanisms of schizophrenia: dopamine dysfunction, disturbed transmission in the glutamate system and inflammatory process in the brain. The prevalence of cannabis use in schizophrenic patients is higher than 50% being as high as ten times greater than in general population. Recent studies suggest that cannabis use accelerates the onset of first psycho for three years. In addition- cannabis use in adolescence increases the number of rehospitalizations, positive symptoms and frequencies of relapse. An entity „schizophrenia induced by cannabis“ is still a topic of many discussions. Reasons of such high rates of cannabis use in schizophrenia are not well understood. Some hypotheses include: „ self medication- self healing“, increased positive and decreased negative affect of psychoactive substances in those patients, environmental risk factors and dysfunctional reward system. The relationship between cannabis and schizophrenia is based on interaction of dopamine and brain structure modeling. This comorbidity requires specific approach in order to provide comprehensive care for this highly vulnerable population.

Key words: cannabis, schizophrenia, dopamine, comorbidity

### 3. UVOD

U novije doba je dokazano da sve veći udio populacije, a pogotovo adolescenata konzumira kanabis jedanput ili više puta u životu. Iz prakse se uočava da je u populaciji shizofrenih pacijenata konzumacija kanabisa učestalija nego u općoj populaciji bilo u svrhu „samoliječenja“, bilo u svrhu ublažavanja nuspojava nastalih uzimanjem antipsihotika ili iz ostalih razloga. Shizofrenija je jedan od najtežih psihijatrijskih poremećaja i upravo komorbiditet zlouporabe kanabisa sa shizofrenijom dovodi do još težih kliničkih slika. Upravo zbog toga je ovakva tema danas jako aktualna kako u svakodnevnom životu tako i u znanstvenim krugovima jer još uvijek ne znamo kakvo je djelovanje kanabisa prilikom dugoročne primjene. Točno dijagnosticiranje i ispravno liječenje shizofrenih pacijenata koji učestalo konzumiraju kanabis je otežano jer se simptomi bolesti i zlouporabe kanabisa često preklapaju.

## 4. KANABIS

Kanabionidi su sredstva ovisnosti (marihuana, hašiš) dobivena iz biljke *Cannabis sativa*. Biljka sadrži preko 400 kemijskih spojeva, od čega preko 60 kanabinoida. Najbolje proučeni kanabionidi su  $\Delta^9$ - tetrahidrokanabinol, kanabidiol i kanabinol (Fonseca i suradnici, 2013.).

### 4.1 Kanabinoidni receptori

Kanabinoidi se vežu za receptore spregnute s inhibicijski G protein ( $G_{i\alpha}$ -proteinom), te inhibiraju neurone postsinaptičkom hiperpolarizacijom i presinaptičkom regulacijom izlučivanja neurotransmitera, u području ventralnog tegmentuma (PVT) djeluju ponajprije na lokalne inhibicijske neurone koji izlučuju  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu (GABA)(Katzung i suradnici, 2011.). Postoje dvije vrste kanabinoidnih receptora sa svojim posebnostima. Kanabinoidni receptor 1 ( $CB_1$ ) je visoko izražen u korteksu, hipokampusu, bazalnim ganglijima i cerebelumu preko kojih kanabionidi djeluju na memoriju, kognitivne sposobnosti, kretanje i nocicepciju.  $CB_1$  receptori su također izraženi i na periferiji, iako u manjim količinama, uključujući imunološki sustav, endotel, crijeva, jetru, periferni živčani sustav i reproduktivni sustav (Fonseca i suradnici, 2013.).

Kanabinoidni receptor 2 ( $CB_2$ ) je dominantno izražen na imunološkim stanicama i sudjeluje u modulaciji imunološkog sustava. Osobito visoke razine receptora nađene su na B stanicama i stanicama ubojicama (NK stanicama). Iako se na početku smatralo da ovih receptora nema u središnjem živčanom sustavu, pronađeni su u stanicama mozga (Fonseca i suradnici, 2013.).

## 4.2 Vrste kanabinoida

U endogene kanabinoide ubrajaju se 2-arahidonilglicerol, 2-arahidonilgliceril eter i anandamid. Imaju veći afinitet za receptore CB<sub>1</sub> nego CB<sub>2</sub>. U tijelu su prisutni u malim količinama (Iversen, 2003.). Ovi spojevi vrlo topljivi u lipidima, izlučuju se na postsinaptičkoj somatodendritičkoj membrani te difundiraju kroz izvanstanični prostor da bi se vezali na presinaptičke CB<sub>1</sub> receptore, gdje inhibiraju izlučivanje glutamata ili GABA-e. Zbog takvog povratnog signaliziranja endokanabinoidi se nazivaju retrogradnim glasnicima (Katzung i suradnici, 2011.). Anandamid je najistraživaniji endogeni kanabionid i poznato je njegovo djelovanje na središnji i autonomni živčani sustav, imunološki sustav, endokrinološki sustav, gastrointestinalni sustav i reproduktivni sustav. Njegove karakteristike su izazivanje analgezije, kontrolira motoriku, smanjuje nagon za povraćanjem, povećava apetit i inducira hipotermiju (Fonseca, 2013.). Endokanabinoidi su brzo nakon izlučivanja inaktivirani kombinacijom transportnog mehanizma i enzimom masne acidno amidne hidrolaze (fatty acid amide hydrolase- FAAH) (Iversen, 2003.).

U egzogene kanabinoide se ubrajaju spojevi iz biljke Cannabis sativa, tu ulazi nekoliko farmakološki aktivnih tvari poput  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinola (THC), kanabidiol i kanabinol, snažne psihoaktivne tvari. THC je ljepljiva masa, ne topljiva u vodi. Pušenje ostaje jedan od najuspješnijih načina dostave droge u organizam i iskusni korisnici mogu titrirati dozu prilagođavajući učestalost inhalacije i dubinu udisaja. THC ekstrakti mogu biti uneseni u organizam i preko prehrambenih proizvoda ili u obliku farmaceutskih ulja, ali apsorpcija je zakašnjela i varijabilna. Kanabinoidi imaju puno veći afinitet za CB<sub>1</sub> receptor u mozgu prema afinitetu za CB<sub>2</sub> na periferiji. THC uzrokuje dezinhibiciju dopaminergičnih neurona, poglavito presinaptičkom inhibicijom preko adenilat ciklaze u PVT-u (Iversen, 2003.).

Da bi se razumjele dugotrajne promjene uzrokovane drogama, valja poznavati njihove početne molekularne i stanične mete. Kombinacija istraživanja u životinja i ljudi, uključujući i neuroslikovne metode identificirala je mezolimbicni dopaminergični sustav kao glavni cilj/metu opojnih droga. Ovaj sustav započinje u PVT-u, maloj strukturi na vrhu moždanog debla, koji šalje projekcije u nucleus accumbens, amigdal, hipokampus i prefrontalni korteks. Većina projekcijskih

neurona iz PVT-a izlučuje dopamin. Kad dopaminergični neuroni iz PVT-a počnu naglo izbijati, izluče se velike količine dopamina u akumbensu i prefrontalnom korteksu što proizvodi osjećaj nagrađenosti. Ranije studije na životinjama koje su istraživale vezu električne stimulacije PVT-a i upravljajućih odgovora, koji uzrokuju jako pojačanje, ustanovile su da je mezolimbčki dopaminergični sustav glavno mjesto procesuiranja nagrade (Katzung i suradnici, 2011.).

### **4.3 Simptomi kod korištenja egzogenih kanabinoida**

Poluvrijeme eliminacije THC-a je oko 4 sata. Nakon pušenja marihuane učinak THC-a nastupa nakon nekoliko minuta i doseže maksimum nakon 1-2 sata. Najjači su učinci euforija i opuštanje. Korisnici također opisuju da se osjećaju dobro, osjećaj veličine te promijenjenu percepciju protoka vremena. Mogu se dogoditi promijene percepcije ovisne o dozi (npr. vizualna izobličenja), pospanost, smanjena koordinacija i poremećaj pamćenja. Kanabinoidi također mogu stvoriti disforno stanje i, u rijetkim slučajevima nakon uporabe visokih doza, mogu uzrokovati vidne halucinacije, depersonalizaciju i prave psihotične epizode. Dodatni učinci THC-a, poput povećanog teka, smanjenja mučnine, sniženja očnog tlaka i smanjenja kronične boli dovode do potencijalne uporabe kanabinoida u medicinske svrhe (Katzung i suradnici, 2011.).

Kronično izlaganje THC-u dovodi do ovisnosti, očitovane posebnim, ali blagim i kratkim sindromom ustezanja koji uključuje nemir, iritabilnost, blagu agitaciju, nesanicu, mučninu i grčeve (Katzung i suradnici, 2011.). Simptomi kod dugotrajnog uzimanja kanabinoida tek se opisuju. Iako se može reći da korisnici kanabinoida često pokazuju opći gubitak interesa, ali i psihički poremećaj sa smetnjama smetenosti i depresijom (Hotujac i suradnici, 2006.).

Prema sadašnjim spoznajama pojavljuje se samo blaga psihička ovisnost o kanabinoidima, a fizičke ovisnosti nema. Nema ni sindroma sustezanja, kao ni porasta tolerancije (Katzung i suradnici, 2011.).

Istraživanja su pokazala da su osobe koje dulje vrijeme koriste kanabis izložene šest puta većem riziku za obolijevanje od shizofrenije (Hotujac i suradnici, 2006.).

## 5. DEFINICIJA SHIZOFRENIJE I POVIJESNI PREGLED

Shizofrenija je neurorazvojni poremećaj karakteriziran poremećenom povezanošću komponenti moždane neuronske mreže. Neuronska mreža uključuje talamokortikalnu mrežu koja je kod oboljelih od shizofrenije obilježena smanjenom povezanošću između talamusa i prefrontalnog korteksa te cerebeluma i talamičku povećanu aktivnost s osjetnim i motoričkim područjima velikog mozga (Buchy i suradnici, 2015.). Shizofrenija je težak poremećaj koji počinje u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi (Hotujac i suradnici, 2006.).

S obzirom na kompleksnost shizofrenije i njezinu povijestdužu od stotinu godina, mnogi su veliki kliničari dali svoj doprinos razumijevanju koncepcije shizofrenije, od kojih istaknuto mjesto imaju trojica: Emil Kraepelin, Eugen Bleuler i Kurt Schneider. Svaki je od njih unaprijedio koncept shizofrenije upozoravajući na specifičan aspekt bolesti (Hotujac i suradnici, 2006.).

Emil Kraepelin (1856.–1926.) definirao je dvije glavne skupine psihoza. Prvu je nazvao „dementia praecox“ (1884.), i u nju je svrstao duševne bolesti koje se pretežno pojavljuju u mladenačkoj dobi, a karakterizira ih kroničan tijek i progresivno propadanje intelektualnih i psihičkih funkcija po tipu demencije. To je skupina bolesti što ih danas poznajemo pod nazivom shizofrenija. U drugu skupinu izdvaja psihoze s periodičnim tijekom, gdje se dominantne promjene zbivaju u raspoloženju i koje ne dovode do deterioracije ličnosti tipa demencije, a imaju bolju prognozu i naziva ih „manično- depresivna psihoza“ (Hotujac i suradnici, 2006.).

Kraepelinov opis upozorava na rani početak bolesti, značajnu deterioraciju ličnosti, kroničan tijek, raznolikost znakova i simptoma, te na važnost poremećaja volje i afekta.

Eugen Bleuler (1857.–1939.) predložio je promjenu naziva „dementia praecox“ u termin „skupina shizofrenija“, proširujući koncepciju shizofrenije na heterogenu skupinu poremećaja koji mogu biti uzrokovani različitim čimbenicima. Bleuler je pokušao izdvojiti karakteristične znakove i simptome bolesti, kao što su disocijacija, rascjep kognitivnog i afektivnog (ideoafektivna disocijacija) te naglasiti da

oni, a ne demencija, dovode do poremećaja funkcioniranja ličnosti. On uvodi termin "schizophrenia", prema grčkim riječima. Bleuler ističe da se bolest može pojaviti i nakon mladenačke dobi, da tijekom bolesti nije uvijek kroničan, niti prognoza nepovoljna, te da je moguća djelomična remisija simptoma. Prema Bleuleru možemo razdvojiti dvije skupine simptoma: osnovne ili primarne i akcesorne ili sekundarne. Osnovni ili primarni simptomi izraz su same bolesti, a u njih ubraja: poremećaj asocijacija, poremećaj afekta (afektivno zaravnjenje), autizam i ambivalenciju, tzv. „sindrom 4A“. Bleuler je izdvojio još dva simptoma : anormiju (odsutnost osnovnih vitalnih dinamizama, nagonskih i socijalnih pobuda ličnosti) i oštećenje pažnje „attention“, tako da u stvari postoji šest osnovnih simptoma („6A“). U akcesorne ili sekundarne simptome Bleuler izdvaja: poremećaje opažanja- halucinacije, poremećaje mišljenja po sadržaju- sumanute ideje, poremećaje psihomotorike- katatone pojave, te poremećaje rukopisa i govora (Hotujac i suradnici, 2006.).

Kurt Schneider (1887.-1967.) dijeli simptome shizofrenije na simptome prvog i drugog reda, te opisuje da su simptomi prvog reda, specifični za shizofreniju.

Simptomi prvog reda po Schneideru jesu: glasne vlastite misli, bolesnik razgovara s „glasom“ u obliku slušnih halucinacija, dva ili više glasova razgovaraju o bolesniku u trećem licu i komentiraju njegove postupke, oduzimanje misli i/ili osjećaja, nametanje misli i/ili osjećaja, drugi mogu čitati bolesnikove misli i znaju što on misli, nametanje ili kontroliranje volje i poriva, cenestetske halucinacije. Schneider ističe važnost sumanutosti i halucinacija kao fenomena koji su bitno različiti od normalnog funkcioniranja i uvijek su znak patološkog funkcioniranja i vrlo često imaju bizaran karakter (Hotujac i suradnici, 2006.).

Nasuprot tomu Bleulerov „sindrom 4A“ može se shvatiti kao kontinuum normalnog funkcioniranja. Mnogi istraživači vjeruju da su Schneiderovi simptomi prvog reda vjerodostojniji i pouzdaniji kriteriji za dijagnostiku nego Bleulerovi „4A“ simptomi. Ovi su simptomi uključeni u dijagnostičke kriterije Međunarodne klasifikacije bolesti (International Classification of Diseases, ICD) i američki Dijagnostički i statistički priručnik (Diagnostic and Statistical Manual, DSM).



Prema suvremenom shvaćanju nijedan pojedini simptom ili skupina simptoma ne mogu se izdvojiti ili identificirati kao specifični ili karakteristični za shizofreniju. U pojedinih bolesnika mogu biti prisutni svi simptomi, ali nijedan simptom nije prisutan u svih bolesnika (Hotujac i suradnici, 2006.).

## 6. EPIDEMIOLOGIJA

Stopa prevalencije za shizofreniju iznosi 0,6 do 17 na 1000 ljudi. Rizik obolijevanja od shizofrenije varira između 0,3 do 3,7%, ovisno o definiciji i dijagnostičkim kriterijima (Hotujac i suradnici, 2006.). Životna prevalencija za shizofreniju u općoj populaciji, iznosi oko 1% (Brečić, 2014.). U većine bolesnika poremećaj se pojavi između 20. i 39. godine života, te se ovo razdoblje smatra visokorizičnim za pojavu shizofrenije. U muškaraca se bolest pojavljuje ranije nego u žena stoga stopa prevalencije i incidencije varira ovisno o spolu i dobi ispitivane populacije. Shizofreniju nalazimo u svim kulturama, a pojedinačne razlike u prevalenciji i incidenciji ponajprije ovise o dijagnostičkim razlikama i kriterijima, te se gube ako se primjene iste dijagnostičke metode. Shizofreni bolesnici obično su nižega socioekonomskog statusa, ali se smatra da ovo nije uzrok, već posljedica shizofrenije. Žene sa dijagnozom shizofrenije češće imaju izražene afektivne simptome, paranoju i slušne halucinacije, te rjeđe izražene negativne simptome (Hotujac i suradnici, 2006.).

U Hrvatskoj ima oko 19.000 shizofrenih bolesnika, stopa prevalencije iznosi 3,94/1000, a od toga je oko 15.120 bolnički liječenih. Stopa hospitalne incidencije u Hrvatskoj iznosi 0,21-0,23/1000 i konstantna je (Hotujac i suradnici, 2006.).

## 7. ETIOLOGIJA

Etiologija shizofrenije još nije poznata, a istražuju se biološki, psihološki i socijalni etiološki čimbenici. Na temelju provedenih istraživanja proizašle su brojne hipoteze koje ćemo ukratko prikazati. Prema suvremenom shvaćanju, većina istraživača smatra da je shizofrenija neurorazvojni poremećaj, a primarna trauma ili patološki proces djelovao je na mozak u razvoju, mnogo prije kliničke manifestacije bolesti (Hotujac i suradnici, 2006.). U etiologiji ovog složenog poremećaja bitnu ulogu ima genetska predispozicija. Nasljednost kod shizofrenije se kreće u rasponu 64-80%. Međutim, na veličinu ekspresije gena, tijekom životnog vijeka, utječu brojni okolišni čimbenici. Međudjelovanjem genoma i nepovoljnih okolnosti tijekom neurorazvoja dolazi do poremećene dinamike neuralnih mreža- gubitka povezanosti i sinkronosti među neuronima te do poremećaja njihove funkcije (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.). Prema rezultatima dosadašnjih istraživanja, uloga genetskih čimbenika u shizofreniji je nedvojbeno dokazana. Bolest je češća među srodnicima, a prema obiteljskim studijama životni rizik za shizofreniju u rođaka shizofrenih bolesnika raste sa povećanjem udjela identičnog genetskog materijala. Studije blizanaca pokazuju da postoji velika podudarnost (konkordantnost) za shizofreniju u monozigotnih blizanaca, koja iznosi 40-50%. U dizigotnih blizanaca podudarnost za shizofreniju iznosi oko 10%. Činjenica da je konkordantnost kod monozigotnih blizanaca ipak značajno manja od 100% upućuje na ulogu i drugih čimbenika, osim genskih, u etiologiji shizofrenije (Hotujac i suradnici, 2006.).

Shizofrenija se također naziva i „bolest tri udara”, u smislu pre i perinatalnih komplikacija (infekcije tijekom trudnoće i poroda, opstetričke komplikacije koje dovode do hipoksije), poremećaja neurorazvoja i neurodegenerativnog procesa. Zato slična genetska predispozicija, a pod utjecajem raznih okolišnih čimbenika, može rezultirati vrlo različitim fenotipovima. Zbog brojnih utjecaja i razlika u vulnerabilnosti, rezultati studija su često bili zbunjujući. Međutim u posljednjem desetljeću naša količina znanja o neurobiologiji shizofrenije se jako povećala. Rezultati brojnih pretkliničkih, „post-mortem”, studija primjene antipsihotika, te „imaging” studija ukazuju na tri osnovna patofiziološka mehanizma u shizofreniji: dopaminsku disfunkciju, poremećenu transmisiju u glutamatnom sustavu, te upalni proces u mozgu (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

## 7.1 Strukturalne i funkcijske promjene mozga u shizofreniji

Većina rezultata istraživanja dobivenih primjenom tehnika vizualizacije mozga, kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) kojima se može prikazati struktura mozga, te metodama tomografije pozitronskom emisijom (PET) i kompjuterska tomografija pojedinom fotonskom emisijom (SPECT), kojima se može prikazati moždana funkcija, kao i rezultati postmortalnih studija shizofrenih bolesnika, govore u prilog neurorazvojnoj hipotezi shizofrenije (Hotujac i suradnici, 2006.).

Najučestalije strukturalne promjene u mozgu shizofrenih bolesnika jesu: povećanje ventrikula (povećanje volumena postraničnih moždanih komora i povećanje treće klijetke), proširenje sulkusa, smanjenje cerebralnog i intrakranijalnog volumena te smanjenje pojedinih regija kao što su hipokampus, temporalni i frontalni režanj. Nalaz ventrikularnog povećanja vjerojatno je najutemeljeniji nalaz u biologijskoj psihijatriji, a potvrđen je u oko 80% učinjenih studija (Hotujac i suradnici, 2006.).

Tehnike funkcionalnog prikazivanja mozga mogu izmjeriti nekoliko pokazatelja aktivnosti neurona, npr. regionalni cerebralni protok, regionalni metabolizam glukoze, korištenje kisika i neurokemijski metabolizam. Istraživanja na shizofrenim bolesnicima pokazuju da oni imaju smanjen regionalni cerebralni protok (rCPK) u prefrontalnom korteksu, tzv. hipofrontalitet, ali da se to katkad ne očituje sve dok se od mozga ne traži da poveća razinu fiziološke aktivnosti u toj regiji. Dokaz koji potkrepljuje prefrontalnu disfunkciju u shizofrenih bolesnika dobiven je neuropsihologijskim ispitivanjima. Uočeno je da bolesnici koji imaju leziju frontalnog režnja s teškoćom izvode neuropsihologijske testove u kojima je potrebna aktivacija frontalnog režnja, kao što su npr. Wisconsin Card Sorting (ispitivanje fleksibilnosti u rješavanju problema) i Tower of London test (ispitivanje strategije planiranja). Funkcionalne studije učinjene tijekom izvođenja ovih testova pokazale su da teškoće izvođenja testova koreliraju sa stupnjem smanjenja aktivacije frontalnog korteksa (Hotujac i suradnici, 2006.).

## 7.2 Neurobiologija shizofrenije

### 7.2.1 Dopaminska hipoteza

Dopaminska hipoteza shizofrenije temelji se na zapažanju da dopaminski agonisti (DA), npr. amfetamin, mogu izazvati paranoidnu psihozu (Hotujac i suradnici, 2006.). Dopamin ima ključnu ulogu u brojnim funkcijama središnjeg živčanog sustava, poput voljnih pokreta, spavanja, dnevnog ritma, aktivnosti, ponašanja, uzimanja hrane, doživljaja nagrade, donošenja odluka, radne memorije, učenja, motivacije, pažnje, raspoloženja, te hormonalne regulacije (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

Van Rossum je 1967. godine postavio hipotezu da je shizofrenija posljedica hiperaktivnog DA sustava odnosno, povišene koncentracije dopamina (hiperdopaminergije) (Hotujac i suradnici, 2006.). Posljednjih nekoliko godina prevladava dopaminska hipoteza koja uključuje povećanu aktivnost dopamina u asocijativnom strijatumu koju povezuje s pozitivnim simptomima, smanjenu aktivnost u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC), koju povezuje s kognitivnim simptomima (prefrontalni korteks ima vrlo malu gustoću D2 receptora) i smanjenu aktivnost dopamina u ventralnom strijatumu, koju povezuje s negativnim simptomima, barem u nekih bolesnika. Povećana sinteza dopamina u asocijativnom strijatumu prethodi psihotičnoj epizodi, jer je izmjerena kod osoba s ultravisokim rizikom za razvoj psihoze. Ovakve spoznaje nove anatomske lokacije dopaminske disfunkcije omogućila je poboljšana rezolucija PET kamera. Nadalje se pokazalo da su razlike u raspoloživosti dopaminskih 2/ dopaminskih 3 receptora (D2/D3 receptora) između zdravih osoba i shizofrenih male i nekonzistentne, a da razlika u raspoloživosti dopaminskog transportera (DAT) nema. Danas se stoga smatra da je najveći „izvor” dopaminske disfunkcije povećana sinteza i otpuštenje dopamina u asocijativnom strijatumu. Dokazi u prilog ovoj tvrdnji su robusni. Toliko robusni, da je pojačana sinteza dopamina u asocijativnom strijatumu predložena kao specifični biološki pokazatelj kod shizofrenije. Zato je posljednjih godina pažnja usmjerena sa postsinaptičke na presinaptičku disfunkciju (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

Nadalje, za razliku od ranijeg gledišta o međuneuronalnoj povezanosti preko sinapse, novija istraživanja su pokazala tzv. „volumnu transmisiju” u strijatumu. To znači, da umjesto otpuštanja dopamina strogo u „specijalizirani” postsinaptički neuron, dopamin se otpušta u široki prostor, pri čemu djeluje na okolne GABA, kolinergičke i glutamatne neurone. Smatra se, da se slično događa i sa noradrenalinom i serotoninom. Dok, kako je naprijed spomenuto, ukupna gustoća D2 receptora nije bitno povećana kod shizofrenih bolesnika (samo u 5% više nego u zdravih), utvrđena je povećana okupiranost i aktivacija postsinaptičkih D2 receptora dopaminom, kao i njihova pojačana osjetljivost na dopamin. Tome govori u prilog i činjenica da u 75% shizofrenih bolesnika dolazi do pogoršanja postojećih, ili nastanka novih psihotičnih simptoma tijekom davanja amfetamina, metamfetamina ili metilfenidata, a što se događa samo kod 25% zdravih osoba. Kao mogući razlog čini se da je udio D2 receptora u stanju visoke osjetljivosti (D2 “high”), u odnosu prema onima niske osjetljivosti, ili stanja odmora (D2 “low”) veći kod shizofrenih bolesnika. Inače, D2 receptor u mozgu stalno prelazi iz jednog stanja u drugo. Pojačana sinteza i otpuštanje dopamina utvrđeni su u više područja strijatuma, a povezuju se sa pozitivnim simptomima. Blokada D2 receptora u asocijativnom strijatumu ujedno je ključna i za antipsihotični učinak. Međutim, blokada D2 receptora u ventralnom strijatumu može pogoršati negativne simptome. Stoga bi u idealnom slučaju antipsihotik trebao blokirati D2 receptora u asocijativnom strijatumu, ali „poštedjeti” D2 receptore u mezolimbickom sustavu (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

### 7.2.2 Glutamatna hipoteza

Veza između ekscitacijskih aminokiselina i shizofrenije postavljena je na temelju zapažanja da fenciklidin, n- metil-D-aspartat antagonist (NMDA-antagonist) izaziva simptome slične shizofreniji. Fenciklidinska psihoza manifestira se pojavom halucinacija, poremećaja mišljenja, kognitivnim deficitom i negativnim simptomima. Akutna intoksikacija fenciklidinom smanjuje frontalni kortikalni metabolizam, slično hipofrontalnosti koja se nalazi u shizofeniji (Hotujac i suradnici, 2006.). Dopaminski sustav ne postoji u izolaciji, već se nalazi u stalnoj vrlo dinamičkoj interakciji sa ostalim sustavima. Na primjer, dopaminski neuroni u strijatumu imaju različite glutamatne, GABA, i kolinergičke receptore. Vrlo pojednostavljeno, bitnu ulogu na

otpuštanje dopamina u strijatumu imaju glutamatni neuroni koji dolaze u strijatum iz korteksa, te djeluju na dopaminske indirektno, putem GABA. Na GABA interneuronima se nalaze glutamatni NMDA receptori. Stimulacijom ovih receptora dolazi do stimulacije GABA neurona. Rezultat je njihova pojačana aktivnost, što dovodi do inhibicije izlučivanja dopamina u strijatumu. Međutim, istraživanja pokazuju da kod shizofrenije postoji hipofunkcionalni NMDA receptor. Stoga nema dostatne aktivacije GABA neurona, te, posljedično, niti dovoljne inhibicije dopaminskih neurona. Posljedica je pojačana sinteza i otpuštanje dopamina u strijatumu. Prema nekima autorima, upravo defektna funkcija ovog receptora, predstavlja ključni deficit u shizofreniji. Naime, NMDA receptor ima bitnu ulogu tijekom razvoja mozga, u smislu održavanja plastičnosti sinapsi, ali i u razvoju viših kognitivnih funkcija, poput učenja i pamćenja. Tijekom kritičnog perioda neurorazvoja, NMDA receptori su izrazito osjetljivi na genetske i okolišne nepovoljne utjecaje (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

### 7.2.3 Upalna hipoteza

Teorije o ulozi infekcije i imunosti u etiologiji shizofrenije pojavile su se već prije stotinjak godina. Od organskih utjecaja, rizični faktor je prenatalna, perinatalna ili postnatalna hipoksija. Na hipoksiju je osobito osjetljiv limbički sustav (hipokampus i amigdala), važan za koordinaciju i emocije (Hotujac i suradnici, 2006.). Epidemiološke studije su pokazale da pre i perinatalne infekcije povećavaju rizik oboljevanja od shizofrenije, i to 2 do 5 puta. Svaka infekcija (virusi, bakterije, paraziti) dovodi do produkcije citokina. Od infekcija koje se povezuju s kasnijim nastavkom shizofrenije najviše dokaza ima za infekcije virusom influence, toxoplasmom gondii, te virusom Herpes simpleks tip 2. Infekcija u majke za vrijeme trudnoće dovodi do porasta koncentracije citokina u majčinoj krvi, ali i amnionskoj tekućini, placenti i fetalnom mozgu. Pri tome su istraživanja pokazala da najveću ulogu ima interleukin 6 (IL-6), koji se ubraja u proinflamatorne citokine. Povišena razina IL-6 dovodi do stvaranja antitijela koja mogu u mozgu fetusa unakrsno reagirati sa proteinskim strukturama, zatim snižuje razinu neurotrofnih faktora rasta-faktora rasta neurona, „brain derived neurotrophic factor” (BDNFa) i faktora rasta sličnog inzulinu, „insulin like growth factor” (IGF-1). Nadalje, IL-6 ulazi u interakcije sa dopaminskim i

glutamatnim sustavom. Oboljeli od shizofrenije imaju povišenu razinu IL-6, ali i promjenjene razine interleukin 1- receptor antagonist (IL-1RA), interleukin 10 (IL-10) i faktor nekroze tumora (TNF) te snižen interleukin 2 (IL-2). Preko 60 presječnih studija je istraživalo upalne citokine kod shizofrenije. Pri tome neki od njih predstavljaju obilježje trenutnog stanja („state marker”), kod egzacerbacije psihoze: interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, tumorski faktor rasta (TGF), a neki trajno obilježje kod shizofrenije („state marker”), poput interleukin 12 (IL-12), interferon 9 (INF-9), faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ). Upala dovodi do reakcije glije. Aktivirana glija počinje stvarati citokine, kemokine te slobodne radikale, umjesto da obavlja svoju primarnu funkciju- npr., stvaranje neutrofina. Postmortalne studije su pokazale povezanost aktivirane mikroglije i shizofrenije, posebice u hipokampusu. Smatra se da proupalni citokini aktiviraju NMDA receptor. Upala djeluje i na dopaminski sustav. Tako je u animalnim modelima utvrđena pojačana aktivnost dopaminskog mezolimbickog sustava, nakon infekcije u trudnoći. Proupalni citokini također aktiviraju triptofansko-kinureninski put, koji dovodi do regulacije glutamatnog i serotoninskog sustava. Komplikacije tijekom trudnoće i poroda, poput krvarenja u trudnoći, preeklampsije, gestacijskog dijabetesa te asfiksija i intrakranijalna hemoragija, povećavaju rizik nastanka shizofrenije u kasnijoj dobi za oko dva puta (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

Postnatalno ubrajamo nepovoljne čimbenike tijekom djetinjstva i adolescencije, poput migracija, odrastanja u urbanim sredinama, nizak socioekonomski status, socijalnu izolaciju te nedovoljnu socijalnu podršku. Vrlo je malo istraživanja kako ove okolnosti utječu na neurobiologiju te povećavaju rizik razvoja shizofrenije (3 do 5 puta). Zajednički nazivnik ovih utjecaja je „socijalni stres”, koji na „duže pruge” mijenja neurobiologiju. Stres, po užoj definiciji, predstavlja prijetnju homeostazi. Prema klasičnoj teoriji, stres je negativna percepcija životnih situacija, koji uključuje doživljaj da zahtjevi života nadmašuju kapacitete prilagodbe na njih. Selektivni i dinamični odgovor hipotalamus- hipofiza osi na stres nužan je za preživljavanje. Međutim, kronična aktivacija ove osi dovodi do kaskade procesa koji narušavaju homeostazu.

Utvrđeno je da shizofreni bolesnici imaju pojačani odgovor na stres putem osi hipotalamus-hipofiza, te da reagiraju pojačanim otpuštanjem steroida, ali i dopamina. Naime, čini se da je upravo dopaminski sustav, među svim neurotransmitterskim sustavima, najosjetljiviji na nepovoljne okolišne čimbenike, koji imaju aditivni učinak.



Čini se da svaki stresni čimbenik senzitivizira dopaminski sustav, koji postaje sve osjetljiviji, i sve jače reagira na nepovoljne utjecaje, čime se stvara začarani krug. Nadalje, kao faktor rizika opisuje se i uzimanja kanabisa, amfetamina i kokaina tijekom adolescencije (Šagud, Mihaljević-Peleš, 2014.).

## 8. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

### 8.1 Simptomi shizofrenije

Shizofreniju karakterizira prisutnost osebujnih znakova i simptoma, koji su praćeni značajnim oštećenjem radnog i socijalnog funkcioniranja.

Prema suvremenoj koncepciji koju je originalno postavio Hughlings Jackson, simptome shizofrenije možemo podijeliti u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi odraz su suviška ili iskrivljenosti normalnih djelatnosti, dok su negativni simptomi odraz sniženja ili gubitka normalnih djelatnosti.

Pozitivni psihotični simptomi shizofrenije su halucinacije i sumanute misli. Halucinacije su kvalitativni poremećaji opažanja (percepcije) kod kojih ne postoji realni podražaj, a osoba koja halucinira opaža kao stvarno ono čega uopće nema. Najčešće i tipične za shizofreniju su slušne halucinacije, osobito glasovi. Sadržaj halucinacija može biti različit, a glasovi koji grde, prijete, naređuju osobito su učestali u shizofreniji. Tipični za shizofreniju, jesu dva glasa ili više glasova koji razgovaraju jedan s drugim, ili glasovi koji daju stalne primjedbe na bolesnikove misli ili na njegovo ponašanje. Ne tako česte su cenestetske halucinacije u području tjelesnih organa, kada bolesnik osjeća da mu netko elektrizira krvne žile, izvrće utrobu, ili slično. Sumanute misli ili sumanutosti (deluzije) su pogrešna uvjerenja (ideje, zablude) koja obično uključuju pogrešna tumačenja, opažanja ili iskustva, a bitno je obilježje da su nepristupačni korekciji i nesukladni bolesnikovu intelektualnom obrazovanju i kulturi. Najučestalije su sumanutosti proganjanja (osoba vjeruje da ju muče, prate, varaju, uhode ili ismijavaju) i sumanutosti ili ideje odnosa (osoba vjeruje da se određeni znakovi iz okoline odnose na nju i da su upućeni njoj). Vrlo česte su i sumanutosti ili ideje kontrole, kada osoba vjeruje da su njezine misli, emocije ili ponašanje kontrolirane izvanjskim silama. Simptomi smetenosti ili dezorganizacije (dimenzija dezorganizacije) jesu smeteni govor i bizarno, smeteno ponašanje. Smeteno mišljenje i smeteni govor odnose se na tijek mišljenja i način izražavanja misli, a predstavljaju formalni poremećaj mišljenja. Tipični za shizofreniju su: gubitak asocijacija, nepovezanost asocijacija (disocirano mišljenje), nepostojanje veze između pojedinih misli pri čemu je govor potpuno nerazumljiv (inkohherentno mišljenje,

salata od riječi), pucanje granica pojmova i stvaranje novih riječi (neologizmi), besmisleno ponavljanje jedne te iste riječi ili rečenice (verbigeracija), kočeno ili usporeno mišljenje pri kojemu misli teško pritječu, tok je usporen, a može nastati blok misli (ne mogu završiti započetu misao). (Hotujac i suradnici, 2006.)

Poremećaji motorike mogu se očitovati kao: katatoni stupor (smanjenje reaktivnosti na okolinu i odsutnost spontanog ili aktivnog pokretanja), katalepsija (voštana savitljivost, tj. dugo održavanje određenog položaja tijela, najčešće bizarnog, bez zamora mišića), katatoni negativizam (aktivan otpor pokušajima pokretanja tijela), katatona uzbuđenost (besciljna i nepotaknuta pojačana motorička aktivnost), stereotipija (besmisleno ponavljanje neke radnje, pokreta ili rečenice) i manirizam (neprirodne, nepotrebne i bizarne kretnje, mimika i gestikulacija) (Hotujac i suradnici, 2006.).

Negativni simptomi (negativna dimenzija) shizofrenije jesu: alogija, osjećajna zaravnjenost, anhedonija i avolicija. Alogija je siromaštvo govora, a očituje se usporenim mišljenjem, smanjenjem fluentnosti i produkcije govora, pa su odgovori shizofrenih bolesnika često kratki i isprazni. Poremećaj afektivnosti očituje se u osjećajnoj zaravnjenosti (smanjenje raznolikosti i jakosti osjećajnog izražavanja, bolesnikovo je lice nepokretno i nepodražljivo, sa smanjenim kontaktima očima i smanjenim govorom tijela) i neodgovarajućim izražavanjem afekta (paratimija-kada bolesnik izražava osjećanja suprotna karakteru podražaja i paramimija-neskad između subjektivnog raspoloženja i njegovog izražavanja). Anhedonija se očituje gubitkom sposobnosti doživljavanja životne radosti, odnosno gubitkom zanimanja i zadovoljstva. Avolicija je nesposobnost započinjanja i održavanja ka cilju usmjerena ponašanja, što se očituje u slabom zanimanju za sudjelovanje u radu ili socijalnim aktivnostima (Hotujac i suradnici, 2006.).

U shizofrenih bolesnika česte su teškoće u koncentraciji i pažnji, što se očituje u nemogućnosti zadržavanja pažnje, ili rastresenosti zbog zaokupljenosti unutrašnjim podražajima. Smatra se da su oštećenja pamćenja i intelektualni deficit, tj. spoznajni (kognitivni) poremećaji, svojstveni shizofreniji.

Bolesnici sa pretežito pozitivnim simptomima shizofrenije su karakterizirani dobrim premorbidnim funkcioniranjem, akutnim početkom bolesti, uglavnom očuvanim spoznajnim i intelektualnim funkcioniranjem te dobrim odgovorom na terapiju antipsihoticima (Hotujac i suradnici, 2006.).

Bolesnici sa pretežito negativnim simptomima shizofrenije su karakterizirani lošim premorbidnim funkcioniranjem, postupnim početkom, oštećenjem spoznajnog i intelektualnog funkcioniranja, slabim farmakoterapijskim odgovorom i strukturalnim promjenama mozga (Hotujac i suradnici, 2006.).

Nadalje, treba razlikovati primarne negativne simptome od sekundarnih negativnih simptoma. Primarni negativni simptomi su integralni dio shizofrenije i nisu posljedica niti kronične institucionalizacije niti kroničnog tijeka bolesti.

Primarni negativni simptomi shizofrenije su osjećajna zaravnjenost, alogija, anhedonija i avolicija. Povezani su sa slabijim premorbidnim funkcioniranjem, oštećenjem spoznajnog i intelektualnog funkcioniranja i tzv. „mekim“ neurološkim znakovima (oštećena stereognozija, teškoće izvođenja brzih alternirajućih pokreta rukama i teškoće izvođenja kretnji pred zrcalom). Sekundarni negativni simptomi mogu biti posljedica: pozitivnih simptoma (npr. socijalno povlačenje zbog sumanutosti proganjanja), nuspojave antipsihotika (akinezija, bradikinezija), depresije i smanjene potpore socijalne zajednice. Razlikovanje primarnih od sekundarnih negativnih simptoma važno je u odluci o terapiji (Hotujac i suradnici, 2006.).

## **8.2 Postavljanje dijagnoze**

Budući da ne postoji laboratorijski dijagnostički test za shizofreniju, dijagnoza shizofrenije temelji se na anamnezi, kliničkoj slici i psihijatrijskom razgovoru (intervjuu) te dijagnostičkim kriterijima. U svijetu se primjenjuju Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. Revizija (ICD-10 ili MKB-10) i Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-IV) i novi (DSM-5) Američke psihijatrijske udruge.

Sličnosti između MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija za shizofreniju jesu: u oba sustava mora biti zadovoljen kriterij trajanja aktivne faze bolesti, koja treba trajati jedan mjesec, oba sustava uključuju prisutnosti negativnih shizofrenih simptoma, za dijagnozu shizofrenije potrebna je prisutnost sumanutosti i halucinacija. Razlike između MKB-10 i DSM-IV dijagnostičkih kriterija za shizofreniju jesu: karakteristični simptomi shizofrenije su u MKB-10 ponajprije temeljeni na Schneiderovim simptomima prvog reda, MKB-10 zahtjeva samo jednomjesečno trajanje simptoma, a DSM-IV kriteriji uključuju prodromalnu fazu bolesti te ukupno trajanje simptoma u trajanju od 6 mjeseci, MKB-10 uključuje kompleksnije simptome i nepsihotične forme shizofrenije (npr. shizofrenija simpleks), pa obuhvaća i dijagnostičke kriterije za shizotipni i shizofreniformni poremećaj iz DSM-IV. DSM-5 klasifikacija iz 2013. godine je dovela do daljnjih promjena u kriterijima za shizofreniju. Najbitnija promjena je da se prema ovoj klasifikaciji, ukidaju podvrste shizofrenije, sa obrazloženjem da se simptomi često preklapaju i mijenjaju. Umjesto podvrste, dodaju se razna obilježja (npr., shizofrenija s katatonim obilježjima). Sama katatonija se isključuje iz shizofrenija.

Službena klasifikacija u svijetu je MKB-10 i ona je najbliža klasičnoj školi kliničara, te se najčešće upotrebljava u rutinskoj praksi.

Prema MKB-10 razlikujemo ove podtipove shizofrenije: paranoidni, hebefreni, katatoni, nediferencirani i shizofreniju simpleks, MKB-10 zasebno odvaja i postshizofrenu depresiju.

Rutinski, u praktičnom radu uobičajeno je da se učine sljedeće pretrage: kompletna krvna slika, analiza urina, testovi funkcioniranja štitnjače, jetrene transaminaze, elektrokardiogram (EKG), elektroencefalogram (EEG), CT i MR, neuropsihologijsko testiranje. Rezultati ovih pretraga omogućuju razlikovanje drugih organskih poremećaja koji se mogu prezentirati simptomima sličnim shizofreniji. Ovo je osobito važno kada se shizofreni simptomi prvi put pojavljuju u dobi koja nije tipična za pojavu shizofrenije ili ako je prisutan poremećaj svijesti (za shizofreniju je karakteristično uredno stanje svijesti). Neuropsihologijski i projektni testovi omogućuju uvid u stupanj kognitivnog i intelektualnog funkcioniranja bolesnika,

stupanj oštećenja mišljenja i konceptualne dezorganizacije te područja oštećenja funkcije, što može biti važno u programu rehabilitacije (Hotujac i suradnici, 2006.).

### **8.3 Diferencijalna dijagnoza**

Simptome slične shizofreniji mogu uzrokovati različita druga stanja i poremećaji. S jedne strane to su drugi psihijatrijski poremećaji kao što su poremećaji raspoloženja, neki poremećaji ličnosti i psihotični poremećaji izazvani psihoaktivnim tvarima. Amfetamin, dietilamid lizerginska kiselina (LSD) i „ecstasy“ mogu izazvati pojavu pozitivnih shizofrenih simptoma, dok fenciklidin (PCP) može „imitirati“ sliku negativne shizofrenije. Na drugom kraju diferencijalno dijagnostičkog spektra nalaze se brojna druga medicinska stanja i poremećaji koji se mogu prezentirati psihotičnim simptomima, npr. temporalna epilepsija, tumori, moždani udar, endokrini i metabolički poremećaji itd (Hotujac i suradnici, 2006.).

## 9. TIJEK BOLESTI I PROGNOZA

Klinički tijek shizofrenije možemo podijeliti na premorbidni period, prodromalni period i akutnu psihotičnu epizodu. Prema većini istraživača, rano započeto liječenje jedan je od osnovnih čimbenika bolje prognoze stoga je vrlo važno rano uočavanje bolesti, tj. prepoznavanje premorbidne i prodromalne faze.

Od premorbidnih čimbenika, za razvoj shizofrenije važni su: gensko opterećenje, neki organski čimbenici (hipoksija, infekcija), intrapsihički čimbenici (ličnost, ego struktura) te obiteljski i psihosocijalni utjecaj. Smatra se da oko 50 % djece i adolescenata u kojih će se razviti shizofrenija pokazuje određene premorbidne crte ličnosti: povlačenje i izbjegavanje kontakata s vršnjacima, sramežljivost, introvertiranost, preosjetljivost, anksioznost, vrlo malo spontanosti, određenu pasivnost i izoliranost. Od obiteljskih čimbenika važni su rana separacija i odbacivanje od roditelja, pretjerana vezanost za majku te smrt roditelja ili razvod braka (Hotujac i suradnici, 2006.).

Prodromalna faza je razdoblje od početka bolesti, kada nema prominentnog psihotičnog simptoma do pojave akutne psihotične epizode. Istraživanja su pokazala da ova faza obično traje jednu do dvije godine, a očituje se sporim i postupnim razvojem različitih znakova i simptoma: povlačenjem iz socijalne sredine, ponašanjem neuobičajenim za tu osobu, zanemarivanjem higijene i vanjskog izgleda, nedostatkom afektivnog angažmana, inicijative i energije, emocionalnom nestabilnošću, povećanjem anksioznosti, iritabilnosti, bijesom i agitacijom, nesanicom i noćnim morama, gubitkom apetita, smanjenjem pozornosti, ekcentričnim ponašanjem, gubitkom koncentracije i poremećajima pamćenja, pojava iluzija i sumnjičavosti. Smatra se da 50-70% shizofrenih bolesnika ima izražene prodromalne simptome oko tri tjedna prije nastupa bolesti, tj. pojave floridne shizofrene simptomatike (Hotujac i suradnici, 2006.).

Prema rezultatima brojnih studija tijek i ishod shizofrenije može biti različit: neke osobe pokazuju egzacerbacije i remisije, a druge ostaju kronično bolesne.

Potpuna remisija, tj. povratak na premorbidno funkcioniranje, nisu česti kod ovoga poremećaja. U nekih bolesnika može i nekoliko godina nakon potpune remisije doći do ponovne pojave psihotične epizode. Prema većini istraživača, prvih pet godina bolesti je ključno razdoblje u kojem se definira tijek i ishod bolesti (Hotujac i suradnici, 2006.).

Ovisno o analiziranim čimbenicima u 7-41% shizofrenih bolesnika postiže se potpuna remisija. Većina bolesnika, 50-75%, ima različite socijalne i psihološke posljedice kroničnog tijeka bolesti, koje se pojavljuju unutar prvih godinu do dvije nakon početka bolesti, a rijetko nakon pet godina od početka bolesti (Hotujac i suradnici 2006.).

Prosječan životni vijek shizofrenih bolesnika kraći je u odnosu na opću populaciju, oko 10 godina za muškarce i oko 9 godina za žene. Oko 10 % shizofrenih bolesnika učini suicid, najčešće u ranoj fazi bolesti. Osobiti je rizik u muških bolesnika s čestim psihotičnim epizodama i trajnim sumanutostima i halucinacijama. U kroničnih shizofrenih bolesnika vrlo je česta zlouporaba alkohola i drugih sredstava ovisnosti (često pušenje), slaba i nedovoljna prehrana i zanemarivanje higijene i loši uvjeti, što sve pridonosi većem riziku pojave nesreća i somatskih bolesti (Hotujac i suradnici, 2006.).



## 10. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

### 10.1 Farmakoterapija

Otkriće antipsihotika i njihova primjena (Delay i Deniker su 1952. godine prvi uveli klorpromazin u liječenje shizofrenije i akutne manije) doveli su do revolucionarnih promjena u liječenju shizofrenije, smanjujući broj hospitaliziranih bolesnika koji su život provodili u azilima. Glavna indikacija za primjenu antipsihotika jest liječenje psihotičnih poremećaja, iako oni ne liječe psihozu, već djeluju na simptome bolesti (Hotujac i suradnici, 2006.).

Nakon što je postavljena dijagnoza shizofrenije, važno je započeti liječenje što je ranije moguće, jer svako odgađanje početka liječenja smanjuje uspješnost. Trajanje bolesti prije početka farmakoterapije može biti jedan od najvažnijih čimbenika tijeka i ishoda bolesti, odnosno budućih recidiva psihotične epizode (Hotujac i suradnici, 2006.).

Antipsihotike dijelimo u nekoliko skupina odnosno prema generacijama. U prvu generaciju spadaju derivati fenotijazina, derivati tioksantena, derivati butirofenona. Antipsihotike prve generacije nazivamo tipični antipsihotici. U skupinu derivata fenotijazina ubrajaju se alifatski derivati kao klorpromazin i piperidinski derivati kao tioridazin. Najmanje su potentni i imaju izraženi sedativni učinak tako da se danas rjeđe koriste. Derivati butirofenona je skupina u kojoj je haloperidol koji je još i danas najčešće upotrebljavani antipsihotik unatoč mnogim nuspojavama. Antipsihotike novije ili druge generacije još nazivamo i atipični antipsihotici kao kvetiapin, klozapin, asenapin, olanzapin, risperidon. Ovi antipsihotici predstavljaju noviju generaciju antipsihotičnih lijekova. Osim na dopaminske receptore djeluju i na različite serotoninske receptore, putem kojih ostvaruju dodatne učinke (Katzung i suradnici, 2011.).

Kod primjene antipsihotika važno je odabrati onaj koji će za pojedinog pacijenta biti najbolji u smislu najbolje učinkovitosti i dobre podnošljivosti. Liječenje shizofrenije je dugotrajno. Naime, prema longitudinalnim istraživanjima tijekom shizofrenije, vidljivo je da je liječenje prve psihotične epizode u velikoj mjeri jako

uspješno, te se u većini slučajeva postiže remisija akutnih simptoma psihoze, do kraja prve godine liječenja. Međutim, jednako tako je vidljivo da se tijekom druge godine liječenja barem kod polovice pacijenata ponovo javlja nova akutna psihoza, koja je u najvećem broju slučajeva izravna posljedica prekida uzimanja lijekova. Među najčešćim razlozima prekida liječenja jesu nuspojave lijeka, osjećaj “zdravlja”, te nedovoljan uvid u bolest (Rojnić Kuzman, 2014.). Pri izboru antipsihotika treba imati na umu obilježja bolesnika (anamnezu i eventualni raniji terapijski odgovor, zdravstveni status, način života i istodobnu primjenu drugih lijekova) i farmakološke karakteristike antipsihotika (Katzung i suradnici, 2011.).

Optimalan antipsihotik trebao bi biti učinkovit u postizanju i održavanju remisije, s minimalnim nuspojavama u akutnoj fazi kao i dugoročno, te relativno jednostavan za primjenu, ali individualno prilagođen bolesniku. Terapija akutne faze obično podrazumjeva više lijekova i više doze u odnosu na terapiju održavanja. Prospektivne studije su pokazale da je u pacijenata u remisiji koji su do dvije godine liječeni antipsihotikom a kojima je nakon toga ukinuta farmakoterapija, došlo do relapsa bolesti kroz naredne tri godine praćenja (u gotovo svih pacijenata). Međutim, postoji mali postotak osoba kod kojih je moguće nakon oporavka od prve epizode ukinuti terapiju. Prema istraživanju Wunderink i suradnika, u kojem su bolesnici praćeni sedam godina nakon prve psihotične epizode, najbolji su rezultati liječenja (funkcionalni oporavak) postignuti u grupi bolesnika u kojoj je kroz zadnje dvije godine praćenja postupno snižavana a potom je ukinuta dotadašnja farmakoterapija (Rojnić Kuzman, 2014.).

## **10.2 Psihosocijalne metode liječenja**

Mjesto i uloga farmakoterapije u liječenju shizofrenije nesporni su. Međutim, kombinacija farmakoterapije i psihosocijalnih metoda liječenja daje bolje rezultate nego bilo koja od ovih metoda zasebno (Hotujac i suradnici, 2006.).

Bolesnici sa shizofrenijom trebaju psihosocijalnu potporu vezanu za aktivnosti svakodnevnog života, uključujući stanovanje, socijalne aktivnosti, povratak školovanju, dobivanje optimalne razine posla kako bi bili sposobni provoditi i obnoviti

socijalne interakcije. Ovi oblici potpore posebno su bitni bolesnicima s prvom epizodom bolesti zbog toga što oni često negiraju bolest i nisu suradljivi (Katzung i suradnici, 2011.).

Adekvatna psihosocijalna intervencija može povećati bolesnikov uvid i suradljivost za uzimanje lijekova, bolesnikov kapacitet za suočavanje s bolešću i njezinim brojnim psihosocijalnim posljedicama. Cilj je maksimalno povećati bolesnikove preostale sposobnosti i smanjiti socijalnu onesposobljenost (Hotujac i suradnici, 2006.).

## **11. KANABIS I SHIZOFRENIJA**

Postoji nekoliko potencijalnih psiholoških posljedica zlorabe kanabisa. Povezanost kanabisa i psihoze kao najranijeg simptoma shizofrenije i dalje ostaje jedna od najintragantnijih tema. Kanabis je na nekoliko načina povezan sa psihozom te može uzrokovati psihotične simptome prilikom intoksikacije, dovesti do „kanabisne psihoze“ prilikom konzumacije kanabisa, povećati relativni rizik za shizofreniju, kao i djelovati na klinički tijek već razvijene shizofrenije (McKay, Tennant, 2000.). Ovisnost o psihoaktivnim tvarima definirana je brojnim značajkama, uključujući nekontroliranu upotrebu, preokupaciju nabavkom psihoaktivne tvari i perzistentnu konzumaciju unatoč svijesti o njezinom štetnom utjecaju. Dijagnoza poremećaja uzrokovanih upotrebom psihoaktivnih tvari postavlja se u odsutnosti simptoma nekih drugih psihičkih poremećaja. Ukoliko ti simptomi postoje, od iznimne je važnosti prepoznati ih i pravilno dijagnosticirati kao komorbidni poremećaj. Pitanje komorbiditeta, u ozračju današnjeg znanja i kliničkog iskustva, postaje pravilo, a ne izuzetak (Brečić, 2014.).

### **11.1 Učestalost upotrebe kanabisa i drugih psihoaktivnih tvari u shizofrenih pacijenata**

Visoka je stopa upotrebe psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije zbog čega je i komorbiditet shizofrenije i poremećaja nastalih upotrebom psihoaktivnih tvari vrlo čest. Nikotin, alkohol, kanabis i kokain su najčešće upotrebljavane psihoaktivne tvari u oboljelih od shizofrenije. Prevalencija korištenja kanabisa u shizofrenih pacijenata je veća od 50% što znači da je oko deset puta veća nego u općoj populaciji (Gallo i suradnici, 2014.). Može se zaključiti kako uz faktore koji vode u poremećaj upotrebe kanabisa u općoj populaciji, postoje i neki drugi faktori koji povećavaju taj rizik u shizofreniji. Oboljeli od shizofrenije tijekom života imaju veću stopu zlorabe/ ovisnosti o alkoholu i drugim psihoaktivnim tvarima nego oboljeli od drugih psihičkih poremećaja. U studijama se naglašava kako je tijekom 1970-1980 najčešće sredstvo zlorabe/ovisnosti u oboljelih od shizofrenije bio (redom od najčešćeg do najrjeđeg) nikotin, amfetamini i kokain, halucinogeni, kanabis i alkohol. Od 1980. do 1990. god. upotreba alkohola i stimulansa se udvostručuje, halucinogena se smanjuje za pola, a kanabisa ostaje ista. Od 1990. g. alkohol je

(izuzimajući nikotin) najčešće zlorabljena tvar u oboljelih od shizofrenije (50%), potom slijedi kanabis (28%), amfetamini (9%), benzodiazepini (6%), opijati (4,7%), halucinogeni (4%), antikolinergici (3,6%) i kokain (1,5%). Recentne studije ukazuju na učestalost upotrebe psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije: alkohol (57%), kanabis (47%), halucinogeni (20%), kokain (14%), stimulansi (27%), sedativi (13%) i opijati (9%). Upotreba opijata je kod shizofrenih pacijenata relativno rijetka budući da način života ovisnika i potreba za svakodnevnim nabavljanjem droga zahtjeva značajno bolji stupanj socijalnog funkcioniranja od onog kod većine oboljelih od shizofrenije. Također, valja naglasiti sve veću zastupljenost politoksikomske ovisnosti (16%) u oboljelih od shizofrenije nego u općoj populaciji (Brečić, 2014.).

## **11.2 Posljedice upotrebe kanabisa na ekspresiju i tijek shizofrenog procesa**

Naglašavati problematiku komorbiditeta navedenih poremećaja od iznimne je važnosti budući da njihova upotreba može negativno utjecati na ekspresiju i tijek shizofrenije, ali i na morbiditet i mortalitet u shizofreniji. Primjerice, uz očekivane tjelesne posljedice kronične upotrebe psihoaktivnih tvari, upotreba psihoaktivnih tvari povezana je s intenziviranjem pozitivnih, negativnih i depresivnih simptoma, kao i opće psihopatologije, slabijim stupnjem globalnog socijalnog funkcioniranja, agresivitetom i hostilnim ponašanjima, egzacerbacijom simptoma, učestalim rehospitalizacijama, češćim korištenjem raznih socijalnih službi, slabom adherencijom terapije i cjelokupnog terapijskog procesa te naposljetku, slabijim terapijskim odgovorom (Brečić, 2014.).

Pacijenti sa shizofrenijom i zloporabom kanabisa imaju veći ukupni broj pokušaja samoubojstva (Sarrazin i suradnici, 2015.).

U oboljelih od shizofrenije kojima je nedavno postavljena dijagnoza ili koji imaju visoki rizik za razvoj shizofrenije, upotreba kanabisa rezultira jakom anksioznošću, depresijom i sumnjičavošću neposredno nakon upotrebe, ali i smanjenjem depresivnosti. I kod novo dijagnosticiranih oboljelih od shizofrenije i kod onih s kroničnom formom poremećaja, dugotrajna upotreba kanabisa rezultira većom pojavnosti depresije, slabijom kontrolom misli i obiljem socijalne problematike.

Međutim, komorbidna upotreba kanabisa povezana je s poboljšanjem uradaka na testovima kognitivnog funkcioniranja; posebice testovima vizualne memorije, radne memorije i izvršnog funkcioniranja – kako kod oboljelih u prvoj epizodi shizofrenije tako i u kroničnim formama poremećaja. Iako suprotno očekivanjima, čini se kako pacijenti s problematikom upotrebe kanabisa imaju bolje premorbidno kognitivno funkcioniranje zbog raznih kognitivnih zahtjeva u proceduri „nabavke ilegalnih tvari” i zaobilaska pravnog sustava. Time se mogu objasniti bolji uradci unatoč deterioraciji kognitivnog funkcioniranja koje je posljedica osnovnog psihotičnog poremećaja (Brečić, 2014.).

#### 11.2.1 Utjecaj kanabisa na početak shizofrenije

Pacijenti sa shizofrenijom i zluporabom kanabisa imaju prve simptome psihoze oko tri godine ranije od onih koji ne konzumiraju psihoaktivne supstancije. Raniji nastup simptoma je posebno povezan sa uzimanjem kanabisa ( uzimajući u obzir i druge tvari uključujući i alkohol ), a nije povezan sa spolom ili obiteljskom anamnezom shizofrenije. Korištenje kanabisa je ubrzalo pojavu shizofrenije kod oba spola podjednako. Većina pacijenata je počela uzimati kanabis prije početka prve psihoze, iako sami razvojni proces shizofrenije može utjecati na predispoziciju za zluporabom kanabisa i jako je teško empirijski ispitati je li osoba počela konzumirati kanabis zbog početka razvoja shizofrenije ili se shizofrenija razvila jer je osoba konzumirala kanabis. Ova teza je dodatno komplicirana sa zajedničkom predispozicijom za korištenje kanabisa i razvoja psihotičnog poremećaja (Helle i suradnici, 2015.).

#### 11.2.2 Adolescentna konzumacija kanabisa i utjecaj na razvoj shizofrenije

Adolescenti su grupa koja je najviše izložena konzumaciji kanabisa dok je njihov mozak još uvijek u razvitku i zbog toga konzumacija kanabisa može izazvati strukturalne i druge promjene u mozgu adolescenta. Dokazano je da je adolescentno korištenje kanabisa okolišni rizik za razvoj kognitivnih i emocionalnih bihevioralnih abnormalnosti u pojedinaca s genetičkom predispozicijom za razvoj shizofrenije ( Ballinger i suradnici, 2015. ).

Pacijenti sa shizofrenijom koji su konzumirali kanabis prije postavljanja dijagnoze shizofrenije imaju više rehospitalizacija, pogoršava im se psihosocijalno funkcioniranje te imaju teže simptome poput agresivnosti. Uspoređujući ove pacijente sa pacijentima koji ne konzumiraju kanabis može se reći da su pacijenti sa shizofrenijom koji konzumiraju kanabis mlađi doživjeli prve psihotične simptome i u većini slučajeva početak konzumacije kanabisa je nastupio prije više od godinu dana od prve psihotične epizode. U istraživanjima je dokazano da kod pacijenata sa shizofrenijom kod kojih je kanabis bila najteža psihoaktivna tvar koju su koristili možemo uočiti veći broj pozitivnih simptoma poput halucinacija, deluzija i slično, također je uočen veći i češći broj relapsa kod ovih pacijenata (Caspari, 1999.).

Korištenje kanabisa je jedan od poznatih okolišnih čimbenika koji modificiraju rizik za pojavljivanje psihoze. Novija istraživanja pokazuju da dugogodišnje korištenje kanabisa, korištenje viših doza i češće korištenje kao i prvo konzumiranje prije petnaeste godine povećava rizik za nastajanje psihoze. Dvije studije su pokazale da izloženost kanabisu uz prisutnost visokog genetičkog rizika za shizofreniju dovode do smanjenja volumena talamusa u usporedbi s grupom koja nije bila izložena kanabisu. Znajući da konzumacija kanabisa djeluje na strukturu talamusa kod ljudi s visokim genetičkim rizikom za shizofreniju ostaje nam pitanje kako kanabis djeluje na strukturu talamusa u većem uzorku ljudi. Povezanost talamičke regije sa prefrontalnim i kortikalnim regijama mozga i korištenjem kanabisa moglo bi biti od velike važnosti s obzirom na to da su istraživanja pokazala da su te regije izrazito bogate s kanabinoidnim receptorima- CB<sub>1</sub> (Buchy i suradnici, 2015.).

Oko 37% novootkrivenih pacijenata sa shizofrenijom navodi kako su se njihovi prvi psihotični simptomi pojavili u vrijeme intoksikacije s kanabisom. Zanimljivo je napomenuti kako neke studije navode da oboljeli od shizofrenije radije koriste kanabis s visokom koncentracijom delta-9 tetrakanabinola (THC) i niskim postotkom kanabidiola (CBD) (15% THC i 1,5% CBD), dok zdravi pojedinci češće koriste kanabis s uravnoteženim koncentracijama kanabinoida (3,4% i THC i CBD) (Brečić, 2014.).

### 11.2.3 „Shizofrenija inducirana kanabisom“

Psihoza izazvana kanabisom je gotovo uvijek rezultat uzimanja velikih doza kanabisa, često u hrani i piću i takvo stanje traje neko vrijeme najvjerojatnije kao posljedica akumulacije velike količine THC-a u tijelu. Takva akutna intoksikacija koja izazove psihozu može dovesti do teškog stanja zbog kojega pacijenta moramo hospitalizirati i simptomi su jednaki simptomima shizofrenije, kao što su: deluzija kontrole, grandiozne ideje, umetanje misli, slušne halucinacije, promijenjena percepcija i nedostatak emocija (Iversen, 2003.).

Neka istraživanja ukazuju da kanabis može povećati životni rizik oboljevanja od psihoze. Rizik za nastanak psihoze je otprilike 40 % veći kod osoba koje konzumiraju kanabis nego kod onih koje ne konzumiraju kanabis. Korištenje kanabisa može biti direktno povezano sa patofiziološkim razvojem koji vodi prema razvoju određenog oblika poremećaja iz shizofrenog spektra koji se inače ne bi razvili. Ova teorija je drukčija od one koja govori da kanabis djeluje kao jedan od „okidača“ za razvoj shizofrenije u genetički predisponirane osobe. U ovom slučaju konzumacija kanabisa dovodi do pojavljivanja shizofrenije. Ovakva hipoteza je već više puta raspravljana i ostala je kontroverzna. Zaista, ako je shizofrenija inducirana kanabisom specifičan klinički entitet, očekuje se da ima posebnu kliničku sliku uključujući simptome, tijek i prognozu (Sarrazin i suradnici, 2015.).

### 11.3 Razlozi visoke stope upotrebe kanabisa u oboljelih od shizofrenije

Razlozi visoke stope komorbidne upotrebe psihoaktivnih tvari u shizofreniji nisu u potpunosti razumljivi, niti su jednoznačni. Štoviše, može se raspravljati jesu li ti razlozi zajednički za sve psihoaktivne tvari ili su pak specifični za svaku tvar ponaosob. Ipak, u ozračju brojnih hipoteza, navest ćemo one najčešće:



### 11.3.1 Hipoteza „self medikacije-samoliječenja”

Self medikacija (samoliječenje) je najčešća teorija kojom se objašnjava visoka prevalencija upotrebe psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije, posebice samoliječenje negativnih simptoma bolesti kao što su apatija i socijalna retrakcija, kao i upotreba psihoaktivnih tvari u pokušaju ublažavanja osjećaja nelagode izazvanih nuspojavama tipičnih antipsihotika. Naime, neka istraživanja pokazuju kako osobe koje uživaju psihoaktivne tvari imaju značajno slabiju dopaminergičku aktivnost u ventralnoj striatalnoj regiji. Kako neki antipsihotici izazivaju takvo stanje u oboljelih od shizofrenije, mogu ih činiti podložnima uzimanju psihoaktivnih tvari, posebice ukoliko ona pojačavaju dopaminergičku transmisiju u navedenom području. U prilog tome idu suvremenije spoznaje kako bolesnici koji se liječe klopazinom imaju značajno manju upotrebu psihoaktivnih tvari od onih koji se liječe drugim antipsihoticima. Razlog tome mogao bi biti činjenica da klopazin potentnije djeluje u području frontalnog korteksa nego u području strijatuma (Brečić, 2014.).

Istraživanja navode neke od razloga upotrebe psihoaktivnih tvari: 1) za relaksaciju i/ili kako bi se bolje nosili s negativnim simptomima/osjećajima, 2) za „poboljšanje pozitivnog” raspoloženja („osjećati se dobro”) ili postizanje stanja intoksikacije (osjećati se „high”), 3) za poboljšanje socijalnosti („bolje komunikacije s ljudima”) i za 4) za smanjenje neugodnih nuspojava medikacije. Treba naglasiti kako mnogi razlozi zbog kojih oboljeli od shizofrenije upotrebljavaju psihoaktivne tvari nisu drugačiji no u općoj populaciji. Ipak, podatci dobiveni retrospektivnom samoprocjenom subjektivni su i posve nesigurni. Naime, pojedinci koji rabe psihoaktivne tvari najčešće koriste poricanje i racionalizaciju u objašnjenju upotrebe. Također, kanabis često mijenja percepciju s mogućim amnestičkim učincima koji utječu na interpretaciju realiteta (Brečić, 2014.).

Psihoaktivne tvari se često zajedno uzimaju pa je vrlo teško odrediti specifični učinak pojedine tvari. Naposljetku, učinci su najčešće ovisni o dozi i kao takve teško ih je mjeriti u naturalističkim studijama, a kontroliranih je vrlo malo. Ipak, D. Souza i suradnici navode podatke iz trodnevne, dvostruko slijepa, randomizirane i placebo kontrolirane studije u kojoj je 9-THC administriran oboljelima od shizofrenije intravenski. Tranzitorno je povećao pozitivne, negativne i opće psihopatološke

simptome, alteraciju percepcije, pažnje, memorije, akatiziju, rigiditet i diskineziju. THC je povezan s tranzitornom egzacerbacijom temeljnih psihotičnim i kognitivnih deficita stoga navedeni rezultati doista čine upitnom teoriju „self medikacije”. Međutim, navedena studija imala je malu validnost. Naime, kanabis se u svakodnevnom životu ne administrira intravenski već se puši, a i aplicira u drugačijim socijalnim okolnostima no što su laboratorijski uvjeti. Rađena je studija koja je validnija u navedenom smislu, a njome se pokušao objasniti odnos između simptoma i upotrebe kanabisa – prethodi li upotrebi kanabisa pogoršanje simptoma ili slijedi li poboljšanje simptomatike nakon upotrebe kanabisa. Istraživanjem je nađeno kako niti pozitivni niti negativni afekt ne predstavlja prediktor upotrebe kanabisa. Dakle, nije nađena povezanost između halucinacija ili deluzija i posljedične upotrebe kanabisa. Nakon administracija kanabisa akutno se induciraju halucinacije i smanjuje se negativni afekt. Navedenim autori zaključuju kako kanabis možda ima dvofazni efekt na raspoloženje i psihotične simptome i to s porastom pozitivnog afekta zabilježenog odmah nakon administracija kanabisa, ali ne i nekoliko sati kasnije. Propsihotični učinak kanabisa ne događa se odmah nakon uzimanja, zbog čega kanabis možda ima trenutni pozitivni efekt na raspoloženje koji je praćen kasnijim negativnim efektima na psihotične simptome, Upravo ta odgoda između trenutne nagrade i negativnih posljedica može, bolje no self medikacija model, objasniti zašto oboljeli od shizofrenije nastavljaju s uzimanjem kanabisa (Brečić, 2014.).

Ova teorija ima slabu empirijsku podršku i uočeno je da kanabis prije pogoršava nego da ublažava psihotične simptome ukazujući na činjenicu da bi shizofreni pacijenti mogli imati manju osjetljivost na psihotropno djelovanje kanabisa (Gallo i suradnici, 2014.).

Zaključno, najnoviji podatci ne podupiru hipotezu self medikacije. Vjerojatnije je kako oboljeli od shizofrenije uzimaju psihoaktivne tvari kako bi ublažili disforiju koja je povezana s brojnim uzrocima (tjeskoba, depresija, usamljenost, dosada), pri čemu se razlozi uzimanja bitno ne razlikuju od razloga uzimanja u populaciji koja nema shizofreniju (Brečić, 2014.).

### 11.3.2 Hipoteza povećanog pozitivnog i smanjenog negativnog učinka psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije

Oboljeli od shizofrenije pokazuju veću vulnerabilnost euforičkim efektima kanabisa i značajno većim poteškoćama u anticipaciji odgođenih, negativnih posljedica upotrebe kanabisa. Oni reagiraju na podražaje nagrade na isti način kao i pacijenti s poremećajima uzrokovanim upotrebom psihoaktivnih tvari odnosno kanabisa, kao i pacijenti s oštećenjima ventromedijalnog prefrontalnog korteksa; precjenjujući nagradu i podcjenjujući potencijalne negativne posljedice upotrebe kanabisa. Kombinacija veće vulnerabilnosti na neposredni i promptni „pozitivni” efekt psihoaktivnih tvari kombiniran s velikim teškoćama u anticipaciji odgođenog „negativnog” učinka, odnosno posljedica, objašnjava zašto su oboljeli od shizofrenije skloniji upotrebi psihoaktivnih tvari (Brečić, 2014.).

### 11.3.3 Hipoteza o rizičnim faktorima okoline

Oboljeli od shizofrenije s komorbidnom upotrebom kanabisa češće su nižeg stupnja obrazovanja, beskućnici, s problemima ponašanja tijekom odrastanja, što povećava njihovu izloženost zabranjenim psihoaktivnim tvarima. Visoka stopa nezaposlenosti i socijalne izoliranosti generira pripadnost ovisničkoj subkulturi. Navedeni faktori kao i proces dezinstytucionalizacije kroničnih duševnih bolesnika koji nije praćen promocijom adekvatnih programa u zajednici, pridonose porastu upotrebe psihoaktivnih tvari u oboljelih od shizofrenije (Brečić, 2014.).

### 11.3.4 Hipoteza disfunkcije sustava nagrade

Patofiziologija shizofrenije, učinci nagrade uzrokovane psihoaktivnim tvarima kao i mehanizam djelovanja svih antipsihotika uključuju moždani dopaminski sustav. Pozitivni simptomi shizofrenije posljedica su pojačane mezolimbiske dopaminergičke aktivnosti, dok negativni simptomi i kognitivni deficiti su posljedica redukcije u mezokortikalnoj dopaminergičkoj aktivnosti. Mezolimbiski sustav nagrade također je uključen u sustav nagrade vezan uz upotrebu svih psihoaktivnih tvari. Naime, nakon inicijalnog uzimanja psihoaktivne tvari, aktivira se ventralna tegmentalna regija što

rezultira pojačanim lučenjem dopamina u nucleusu accumbensu. Ponavljana uzimanja psihoaktivne tvari uzrokuju neprirodno visoke razine dopamina unutar sustava nagrade zbog čega mozak reagira adaptacijskim mehanizmom – smanjenjem broja dopaminskih receptora. Studije PET imaginga pokazuju značajnu redukciju D2 receptora u sustavu nagrade osoba koje imaju poremećaj upotrebe psihoaktivnih tvari odnosno kanabisa. Redukcija D2 receptora koja nastaje dugotrajnom adiministracijom psihoaktivne tvari, može rezultirati stanjem anhedonije. Upravo potreba za izbjegavanjem anhedonije može biti razlogom prinude uzimanja kanabisa. Nadalje, redukcija D2 receptora povezana je i s disfunkcijom još jedne strukture u moždanom sustavu nagrade, prefrontalnim korteksom čija je aktivnost modulirana dopaminom iz prednje tegmentalne regije. Njegova je funkcija evaluirati impulse nagrade i odrediti jesu li sigurni za provedbu. Hipofunkcija prefrontalnog korteksa povezana je s gubitkom inhibitorne kontrole i anticipacije (npr. impulzivnost), procjene i donošenja odluke u odnosu na dugoročne posljedice pojedinog ponašanja. Istraživanja pokazuju kako osobe s poremećajima uzimanja psihoaktivnih tvari pokazuju značajne disfunkcije prefrontalnog korteksa te kako su navedene disfunkcije u korelaciji s težinom bolesti (Brečić, 2014.).

Također, bilježe se i redukcije prefrontalnog korteksa i u više od 20% u ovisnika o psihoaktivnim tvarima. Novija translacijska istraživanja ukazuju kako neuropatologija shizofrenog procesa uključuje neuronalne krugove u mozgu, posebice neuronalni krug nagrade, generirajući veću vulnerabilnost prema adikciji. Napose abnormanosti u hipokampalno kortikalnom funkcioniranju u oboljelih od shizofrenije koje oštećuju inhibitorne hipokampalne projekcije u nukleus akumbensu, a što rezultira redukcijom inhibicije nad lučenjem dopamina. U navedenom konstrukt, disregulacija neuronalne integracije dopamina i glutamata u nukleusu akumbensu, uvjetovana frontalnom i hipokampalnom disfunkcijom, može uzrokovati u osoba koje nisu upotrebljavale psihoaktivne tvari, slične neuronalne i motivacijske promjene kao i kod osoba s kroničnom upotrebom psihoaktivnih tvari. Stoga bi sklonost oboljelih od shizofrenije upotrebi psihoaktivnih tvari mogla biti prvi simptom bolesti (Brečić, 2014.).

## 11.4 Moguća neuropsihološka povezanost kanabisa i shizofrenije

Nedavna otkrića u neuroznanosti navode na mogućnost povezanosti kanabisa sa shizofrenijom. Kao što znamo otkriven je endogeni kanabinoidni sustav, sa visoko izraženim CB<sub>1</sub> receptorima u hipokampusu, pridruženim kortikalnim regijama, bazalnim ganglijima i cerebelumu. U mozgu štakora dokazano je da kanabinoidni receptori surađuju sa dopaminskim receptorima 1 i da korištenje kanabisa povećava aktivnost tirozin hidroksilaze (enzima povezanog s dopaminskim metabolizmom). Ovakvo otkriće je poveznica između kanabisa i izazivanja psihoze preko modulacije dopaminske transmisije (McKay, Tennant, 2000.).

Molekularne studije su pokazale da  $\Delta^9$ -THC, aktivna komponenta kanabisa, povećava oslobađanje dopamina u mezolimbickom putu. Uočena je određena povezanost između povećane količine dopamina u mezolimbickom području i pozitivnih simptoma shizofrenije, takvi zaključci daju potporu hipotezi da kanabis može djelovati kao rizični faktor za razvoj shizofrenije (Zammit i suradnici, 2002.).

Istraživanja na osobama s genetičkim rizikom za shizofreniju pokazuju da je kod adolescenata koji učestalo koriste kanabis uočeno povećanje volumena trećeg ventikla. Kod adolescenata sa dijagnosticiranom shizofrenijom koji koriste kanabis tri puta tjedno u trajanju barem šest mjeseci uočen je gubitak sive tvari u mozgu i smanjena aktivnost bijele tvari u mozgu. Početak konzumiranja kanabisa u ranijoj životnoj dobi je visoko povezan s talamičkom hiperaktivnosti s lijevim senzoričkim/motoričkim korteksom koji su izrazito bogati CB<sub>1</sub> receptorima (Buchy i suradnici, 2015.). Sva ova saznanja nas upućuju na razmišljanje o povezanosti takvih promjena koje izaziva konzumacija kanabisa i nastanka prve psihoze kao i kasnijih relapsa bolesti u pacijenata sa shizofrenijom.

## 11.5 Posebnosti dijagnostičke procjene

Tijekom prvog pregleda pacijenta sa shizofrenijom uvijek misliti na mogućnost prisustva komorbidnog poremećaja. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i heteroanamnezu sa posebnim naglaskom na moguću konzumaciju i učestalost konzumacije kanabisa. Prilikom pregleda promatrati ponašanje i fizičke simptome koji su indikativni za upotrebu kanabisa. Naravno uvijek prilikom prvog pregleda, a tako i svakog idućeg upotrijebiti laboratorijske testove za dokazivanje THC-a u krvi ili urinu. Procijeniti kroz terapiju ili intervju prisustvo ostalih komorbidnih poremećaja – anksioznih, afektivnih ili poremećaja ličnosti koji mogu poticati konzumaciju kanabisa.

## 11.6 Posebnosti liječenja

Posebno je bitno u psihijatrijskom liječenju kod pacijenata koji uz dijagnozu shizofrenije na svakodnevnoj razini konzumiraju kanabis uspostaviti terapijski savez s pacijentom. Prema smjernicama preporuča se upotreba parenteralnih pripravaka dugodjelujućih antipsihotika druge generacije kao prva linija psihofarmakoterapije kod ovakvih pacijenata jer bi mogli smanjivati potrebu za uporabom kanabisa. Kod izostanka odgovora na antipsihotike, preporučuje se primijeniti klopazin. Kombinacija motivacijskih tehnika s kognitivno bihevioralnim intervencijama, socioterapija i socijalna potpora su preporučene tehnike u kombinaciji s antipsihoticima uz redovito testiranje na psihoaktivne tvari kao kontrola koje bi trebale rezultirati stabilizacijom ovakvih pacijenata. Priroda odnosa između psihičke bolesti i upotrebe psihoaktivnih tvari je kompleksna i višeslojna. Neuroadaptacija u moždanim putevima stresa i nagrade povezanih s kroničnim stresom, predisponiraju ili razotkrivaju vulnerabilnost za psihičke poremećaje, upotrebu psihoaktivnih tvari ili oboje. Disfunkcija prefrontalnog i frontalnog korteksa povezana s deficitima u samopromatranju i kontroli ponašanja evidentna je u poremećaju hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD), drugim eksternaliziranim poremećajima i upotrebi psihoaktivnih tvari. Novija istraživanja naglašavaju kako abnormalnosti u glutamateričkoj transmisiji u shizofreniji i drugim psihičkim poremećajima mogu predstavljati medijatore vulnerabilnosti za razvoj poremećaja vezanih uz upotrebu kanabisa. Ova neurobiološka povezanost predstavlja samo jedan sloj kompleksnog odnosa shizofrenije i poremećaja vezanih uz upotrebu kanabisa (Brečić, 2014.).

Svakako jest dokazano da kanabis ima bitan utjecaj ne samo na kratkotrajni nego i na dugotrajni razvoj shizofrenije i zbog toga bi se trebalo sa posebnom pažnjom odnositi prema ovim pacijentima kako za vrijeme prvog kliničkog razgovora tako i u terapiji (Caspari, 1999.).

## 12. ZAKLJUČAK

Slijedom svega navedenog možemo zaključiti da je područje međudjelovanja kanabisa sa promjenama u moždanoj mreži neurona shizofrenih pacijenata još uvijek neistraženo područje. U više studija je dokazano da zloraba kanabisa utječe na početak i tijek shizofrenije. Genetska predispozicija za shizofreniju ima neupitnu ulogu u razvoju shizofrenije, ali bitnu ulogu igraju i okolišni čimbenici među kojima se često nalazi i konzumacija kanabisa. Učestalijom konzumacijom većih količina kanabisa kod shizofrenih pacijenata posebice kod pacijenata koji su započeli konzumaciju kanabisa još u adolescenciji uočavamo veći broj rehospitalizacija, češće relapse i više pozitivnih simptoma. Dokazana je interakcija kako kanabisa tako i mehanizma nastanka shizofrenije na području dopaminskih receptora. Prilikom konzumacije kanabisa u adolescentnoj dobi mozak je skloniji moduliranju i strukturalnim promjenama pa je veći utjecaj konzumacije psihoaktivnih tvari na mozak. Međutim, puno je tu još neistraženih pitanja poput: „shizofrenija inducirana kanabisom“-je li to entitet za sebe, kako kanabis djeluje na mozak i ostatak organizma pri kroničnoj konzumaciji te koji je točan mehanizam djelovanja kanabisa na mozak kod shizofrenih pacijenata. Ostaje nam jedino da dalje proučavamo i istražujemo mozak i njegove promjene kao i interakcije s različitim tvarima .



### **13. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Marini Šagud na stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, razumijevanju i mogućnosti školovanja koju su mi pružili.

Zahvaljujem mojim pomagačima na konstruktivnim kritikama i podršci kako za vrijeme studiranja tako i prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

## 14. LITERATURA

1. Ballinger MD, Saito A, Abazyan B, Taniguchi Y, Huang C, Ito K, Zhu X, Segal H, Jaarp-Peled H, Sawa A, Mackie K, Pletnikov MV, Kamiya A (2015.), Adolescent cannabis exposure interacts with mutant DISC1 to produce impaired adult emotional memory, *Neurobiol Dis.*, 82:176-84.
2. Brečić P (2014.) Psihoaktivne tvari i shizofrenija- implikacije u etiologiji, dijagnostici i terapiji, *Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja*, Zagreb, Medicinska naklada.
3. Buchy L, Cannon TD, Anticevic A, Lyngberg K, Cadenhead KS, Cornblatt BA, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Mathalon DH, Addington J (2015.), Evaluating the impact of cannabis use on thalamic connectivity in youth at clinical high risk of psychosis, *BMC Psychiatry*, 15:276.
4. Caspari D (1999.), Cannabis and shizophrenia: results of a follow-up study, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249:45-49.
5. Fonseca BM, Costa MA, Almada M, Correia-da-Silva G, Teixeira NA (2013.), Endogenous cannabinoids revisited: A biochemistry perspective, *Prostaglandin and other lipid mediators*, 102-103, 13-30.
6. Gallo A, Bouchard C- Fortier E, Ducrot C, Rompre P (2014.), Cannabinoids reward sensitivity in a neurodevelopmental animal model of shizophrenia: A brain stimulation reward study, *European Neuropsychopharmacology*, 24, 1534-1545.
7. Helle S, Ringen PA, Melle I, Larsen T, Gjestad R, Johnsen E, Lagerberg TV, Andreassen OA, Kroken RA, Joa I, Hegelstad WV, Loberg EM (2016.), Cannabis use is associated with 3 years earlier onset of Shizophrenia spectrum disorder in a naturalistic, multi site sample (N=1119), *Shizophrenia Research*, 170, 217-221.
8. Hotujac Lj i suradnici (2006.), *Psihijatrija*, Zagreb, Medicinska naklada.
9. Iversen L (2003.), Cannabis and the brain, *Brain*, 126,1252-1270.
10. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2012). *Temeljna i klinička farmakologija*, Jedanaesto izdanje , Zagreb, Medicinska naklada.
11. McKay DR, Tennant CC (2000.), Is the grass greener? The link between cannabis and psychosis, *MJA*, 172: 284-286.

12. Rojnić Kuzman M (2014.) Prepoznavanje i liječenje prve psihotične epizode, Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja, Zagreb, Medicinska naklada.
13. Sarrazin S, Louppe F, Doukhan R, Schürhoff F (2015.), A clinical comparison of schizophrenia with and without pre-onset cannabis use disorder: a retrospective cohort study using categorical and dimensional approaches, *Ann Gen Psychiatry*, 14:44.
14. Šagud M, Mihaljević- Peleš A (2014.) Neurobiologija shizofrenije, Suvremeno razumijevanje i liječenje psihotičnih poremećaja, Zagreb, Medicinska naklada.
15. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002.), Self reported cannabis use a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts od 1969: historical cohort study, *BMJ*, 325.1199.

## 15. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.06.1988. u Zagrebu gdje sam 2007. godine maturirala u II. Općoj gimnaziji s odličnim uspjehom.

Završila sam Glazbenu školu Zlatka Balokovića 2007. godine sa vrlo dobrim uspjehom.

Godine 2007. sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno govorim i pišem engleski jezik, te osnovno govorim i pišem njemački jezik.

Aktivni sam član studentske organizacije CroMSIC od 2011.godine te sam sudjelovala u brojnim volontiranjima i akcijama tijekom godina članstva.

Volontirala sam u Domu za napuštenu djecu Nazorova, također sam aktivni član Volonterskog društva Zagreb i sudjelujem povremeno u različitim volonterskim akcijama.